Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

# Gene drives

Beleidssignalering

RIVM Briefrapport 2015-0196

J. Westra et al.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

# Gene drives
Beleidssignalering

RIVM Briefrapport 2015-0196
J. Westra et al.

# Colofon



J. Westra (auteur), RIVM
C.J.B. van der Vlugt (auteur), RIVM
C.H. Roesink (auteur), RIVM
P.A.M. Hogervorst (auteur), RIVM
D.C.M. Glandorf (auteur), RIVM

Contact:
Jaco Westra
RIVM/VSP
Jaco.Westra@RIVM.NL

Deze signalering werd opgesteld in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu, in het kader van de opdracht ondersteuning beleid.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

# Publiekssamenvatting


## Gene drives

Gene drives zijn genetische eigenschappen die zodanig in het DNA van een organisme zijn ingebouwd dat ze aan alle nakomelingen worden doorgegeven, in plaats van aan een deel. Dit werkt ook door in de volgende generaties. Vooral als organismen zich snel voortplanten, kan deze eigenschap zich snel en blijvend in een hele populatie van een organisme verspreiden. Dit kan tot belangrijke innovaties leiden, maar gaat ook gepaard met zorg. Uit een analyse van het RIVM blijkt dat de huidige methoden voor het beoordelen van de risico's voor mens en milieu voor de effecten van gene drives onvoldoende geschikt zijn. Het RIVM adviseert daarom om alle toepassingen van gene drives in laboratoria expliciet onder de vergunningplicht van de ggo-wetgeving te brengen. Een melding volstaat niet.

Wettelijk gezien is een organisme met een gene drive een genetisch gemodificeerd organisme (ggo), waarvoor in Nederland een vergunnings- of meldingsplicht bestaat. Er mag alleen met ggo's worden gewerkt als de risicobeoordeling laat zien dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

De huidige beoordelingsmethode is niet of ten dele toegesneden op ggo's met een gene drive, omdat onvoldoende rekening wordt gehouden met de snelle en blijvende verandering van de hele populatie. Ook kan in incidentele gevallen een gene drive per ongeluk ontstaan doordat onderzoekers genetische componenten onbedoeld zodanig toepassen dat een gene drive wordt gevormd.

Verder beveelt het RIVM aan de huidige regelgeving zo aan te passen dat het niet langer mogelijk is om onbedoeld een gene drive te maken. Verder kan een vergunning uitsluitend verleend worden als de benodigde gegevens beschikbaar zijn en daarmee alle vragen uit de risicobeoordeling kunnen worden beantwoord. Hiermee is een veilige toepassing van organismen met een gene drive geborgd en groeit kennis over de werking en de gevolgen van een gene drive. Ten slotte is een internationale aanpak gewenst omdat het kan gaan om organismen en mogelijke effecten op mens en milieu die zich over de landsgrenzen heen kunnen verspreiden.

Een voorbeeld van een mogelijke toepassing van een gene drive is een malariamug die door genetische aanpassing geen parasiet meer kan overdragen. Hierdoor kan deze eigenschap zich snel in de muggenpopulatie verspreiden en kan malaria eenvoudiger bestreden worden.


Kernwoorden: gene drive, genetisch gemodificeerde organismen, ggo, risicobeoordeling, ggo-wetgeving, milieu, DNA, populaties

# Synopsis

## Gene drives

A gene drive is a genetic trait that is built into the DNA of an organism in such a way that it is passed on to all its offspring, instead of only to a part of the offspring. This trait is passed down to next generations. Especially when organisms reproduce rapidly, this trait can spread quickly and permanently through an entire population. The use of gene drives can lead to important innovations, but is also a cause for concern. An analysis by RIVM indicates that current methods for assessing the risks for human health and the environment are less suitable for the effects of gene drives. RIVM recommends that for applications in laboratories of organisms with a gene drive, an authorization should be obligatory. A notification is insufficient.

Legally, an organism with a gene drive is a genetically modified organism (GMO), for which an authorisation or notification is mandatory in the Netherlands. Working with GMOs is only allowed if risk assessment shows that the risks for human health and the environment are negligible.

The current assessment method is not or partially tailored to GMOs with a gene drive, because the rapid and permanent alteration of the entire population is insufficiently taken into account. Sporadically, a gene drive may occur by accident when researchers apply genetic components in such a way that they inadvertently form a gene drive.

RIVM further recommends adapting current legislation in such a way that it is no longer possible to inadvertently create a gene drive. In addition, authorisation may only be granted if the required information is available to answer all questions in the risk assessment. This secures a safe application of organisms with a gene drive and provides opportunity to gain knowledge about a gene drives functioning and its effects. Finally, an international approach is desirable, because it may involve organisms and possible effects on human health and the environment, which could spread across national borders.

An example of a possible application of a gene drive is a genetically modified malaria mosquito that is not able to transmit the malaria parasite anymore. By spreading this trait quickly in the mosquito population using a gene drive, malaria can be controlled more easily.

Keywords: gene drive, genetically modified organisms, GMO, biosafety, risk assessment, GMO legislation, environment, DNA, populations

# Inhoudsopgave

# Samenvatting

In augustus 2015 publiceerden 26 wetenschappers een brief in Science met een oproep tot veiligheidsmaatregelen voor het gebruik van een genetische techniek die *gene drive* wordt genoemd. Een gene drive is een genetische eigenschap die een bestaande eigenschap in een populatie kan uitschakelen, veranderen of een nieuwe eigenschap kan toevoegen aan het DNA van een organisme. Deze eigenschap verspreidt zich *snel* en mogelijk *irreversibel* in een *hele populatie* van een organisme.

Een organisme met een gene drive is een genetisch gemodificeerd organisme en valt in Nederland onder de werking van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Besluit ggo). Het Besluit ggo legt vast dat voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) vooraf een risicobeoordeling moet plaatsvinden. De mogelijke risico's voor mens en milieu van genetisch gemodificeerde organismen worden in Nederland beoordeeld met behulp van methodieken die zijn vastgelegd in het Besluit ggo.

Een recent (november 2015) voorbeeld van een toepassing van een gene drive is een malariamug die geen parasiet meer kan overdragen. Door middel van een gene drive kan deze eigenschap zich snel in de muggenpopulatie verspreiden en kan de verspreiding van de malariaparasiet bestreden worden. Dit principe kan in theorie toegepast worden op elke eigenschap.

**Probleemstelling**
In deze beleidssignalering heeft het RIVM gekeken naar de milieuveiligheidsaspecten van een gene drive. Hierbij heeft het RIVM gekeken in hoeverre de huidige wijze waarop de beoordeling van milieuveiligheidsaspecten voor ggo's plaatsvindt, voldoende dekkend is voor de beoordeling van organismen met een gene drive.
Hieruit komt naar voren dat er twee redenen zijn tot zorg:

- De combinatie van de onderliggende eigenschappen van de gene drive, - *snel, mogelijk irreversibel* en *populatie breed* - maakt dat de mogelijke effecten van de gene drive op mens en milieu niet of in onvoldoende mate beoordeeld kunnen worden binnen de nu gehanteerde methoden van risicobeoordeling.
- In incidentele gevallen kan het niet doordacht toepassen van bepaalde genetische modificatie technieken leiden tot een gene drive, en daarmee mogelijk leiden tot onvoorziene en ongewenste gevolgen voor mens en milieu.

**Juridische context**
In Nederland zijn twee wettelijke regimes voor het werken met ggo's: ingeperkt gebruik (IG) voor werkzaamheden in een afgesloten ruimte en introductie in het milieu (IM) voor doelbewuste introductie in het milieu. Voor IM geldt voor alle activiteiten met ggo's een vergunningplicht. Voor IG zijn er vergunningplichtige activiteiten en activiteiten met ggo's waarvoor een kennisgeving volstaat. In het laatste geval, waarbij het gaat om organismen die geen ziekteverwekkende eigenschappen hebben, hoeven niet alle activiteiten gemeld te worden. Hierdoor is het

mogelijk dat activiteiten met organismen met een gene drive niet veilig worden uitgevoerd. In geval van een kennisgeving kan het zo zijn dat deze activiteiten niet zichtbaar zijn voor de vergunningverlenende instantie.

**Randvoorwaarden en toepassingen**
Een gene drive is alleen effectief in organismen die zich geslachtelijk voortplanten. Verwachte toepassingen van gene drives zijn gericht op het bewerkstelligen van veranderingen van de gehele populatie. Gene drives liggen vooral voor de hand voor organismen met een korte generatietijd, omdat de generatietijd bepalend is voor de snelheid van doorgifte van de eigenschap in de populatie.

Toepassingen zijn in eerste instantie vooral te verwachten voor het gebruik in fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Het gaat dan om onderzoek met bepaalde micro-organismen (bijv. gisten) en organismen als insecten en muizen. Voor zoogdieren met een lange generatietijd is de toepassing niet voor de hand liggend, gezien de lange tijd die dan nodig is om een populatiebreed effect te verkrijgen.

In Nederland is er bij RIVM/Bureau GGO - dat zorg draagt voor de afhandeling van vergunningaanvragen voor werkzaamheden met ggo's - geen onderzoek aangemeld (of bekend) waarbij er sprake is van een bewust gebruik van een gene drive.

**Veiligheidsbeoordeling**
Het RIVM stelt vast dat het Besluit ggo een beoordeling toestaat van alle aspecten die betrekking hebben op de risico's voor mens en milieu. De huidige regelgeving biedt daarmee voldoende aanknopingspunten om organismen met een gene drive te kunnen beoordelen. Wel constateert het RIVM dat

- de methodiek voor risicobeoordeling, en met name de classificatie van werkzaamheden, zoals die op dit moment voor werkzaamheden onder IG wordt toepast, niet toegesneden is op de beoordeling van organismen met een gene drive;
- voor IM additionele kennis en gegevens nodig zijn om mogelijke milieurisico's van organismen met een gene drive adequaat te kunnen beoordelen.

**Advies**
Gezien de potentiële omvang en daarmee de mogelijke ernst van de gevolgen voor mens en milieu adviseert het RIVM om voor IG alle toepassingen van gene drive expliciet onder de vergunningplicht van het Besluit ggo te brengen.

De consequentie hiervan is dat voor zowel IG als IM geldt dat de toepassingen van gene drive alleen vergund kunnen worden als a) voldoende gegevens beschikbaar zijn om het risico te beoordelen en b) de risicobeoordeling op basis van de huidige beschikbare methodiek en kennis uitkomt op een verwaarloosbaar klein risico.

Daarmee kan per geval beoordeeld worden wat de risico's van de specifieke werkzaamheden zijn en of al dan niet een vergunning verleend kan worden. Op basis van de aanvragen kan ervaring worden

opgedaan met risicobeoordelingen voor organismen met een gene drive zodat de benodigde maatregelen - o.a. voor het veilig werken en de benodigde inperkingsregimes - kunnen worden toegesneden op deze ggo's.

Daarnaast adviseert het RIVM om in het Besluit ggo voorwaarden vast te leggen voor de toepassing van specifieke genetische technieken met als doel het uitsluiten van het onbedoeld maken van constructen met een gene drive. Ook beveelt het RIVM een aantal richtingen voor nader onderzoek aan.

Verder ziet het RIVM een noodzaak (potentiële) vergunningaanvragers te informeren over de mogelijkheden en mogelijk schadelijke gevolgen van bedoelde of onbedoelde toepassingen van gene drives.

Ook onderstreept het RIVM de internationale dimensies van de huidige wettelijke kaders (mondiaal en Europees) en het feit dat de potentiële gevolgen voor mens en milieu grensoverschrijdend kunnen zijn. Uit een eerste inventarisatie blijkt dat de mogelijk aan de gene drive verbonden zorgen in o.a. de Verenigde Staten en een aantal EU-lidstaten ook al op wetenschappelijk en beleidsniveau worden besproken

Het RIVM beveelt daarom aan dit onderwerp internationaal, waaronder op EU niveau, te bespreken en om onderzoek uit te voeren naar de mogelijk te verwachten toepassingen van gene drives, de benodigde kennis om deze toepassingen adequaat te kunnen beoordelen en mogelijke beheersmaatregelen.

Tot slot signaleert het RIVM dat er oproepen zijn gedaan om een maatschappelijke discussie te voeren over de wenselijkheid van bepaalde toepassingen van gene drives. Ook wordt de mogelijkheid van bewust gebruik van gene drives voor schadelijke toepassingen naar voren gebracht.

# 1 Aanleiding

Begin augustus 2015 publiceerden 26 wetenschappers een brief in Science [1] waarin zij overheden oproepen tot uniforme veiligheidsmaatregelen voor het gebruik van gene drives. Ook pleitten zij voor een (publieke) discussie over de wenselijkheid van het gebruik van gene drives. Kort daarna verzochten twee Nederlandse wetenschappers [2] in een Radio 1 interview de Nederlandse overheid om het onderwerp op de agenda biotechnologie te zetten en de discussie over de voor- en nadelen van deze techniek te voeren.

Het RIVM heeft een analyse gemaakt van de ontwikkelingen op het gebied van gene drives en de mogelijke gevolgen die deze ontwikkelingen met zich meebrengen voor mens en milieu. Dat heeft geleid tot deze signalering. Bij het schrijven van deze signalering heeft het RIVM zich gebaseerd op de volgende informatiebronnen:

- de beschikbare wetenschappelijke literatuur over gene drives;
- de Nederlandse en Europese wet- en regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's);
- kennis van de RIVM experts op het gebied van (milieu)risicobeoordeling van ggo's;
- informatie uit het Nederlandse vergunningenbestand van ggo's en;
- informatie van binnenlandse en buitenlandse experts, waaronder risicobeoordelaars, die niet werkzaam zijn bij het RIVM.

**Afbakening en leeswijzer**
Deze signalering beperkt zich tot de milieuveiligheidsaspecten van een gene drive. Hierbij heeft het RIVM gekeken in hoeverre de huidige wijze waarop de beoordeling van milieuveiligheidsaspecten voor ggo's plaatsvindt, voldoende dekkend is voor de beoordeling van organismen met een gene drive. Hierbij is gekeken naar de aanpak onder ingeperkt gebruik (IG) en introductie in het milieu (IM).

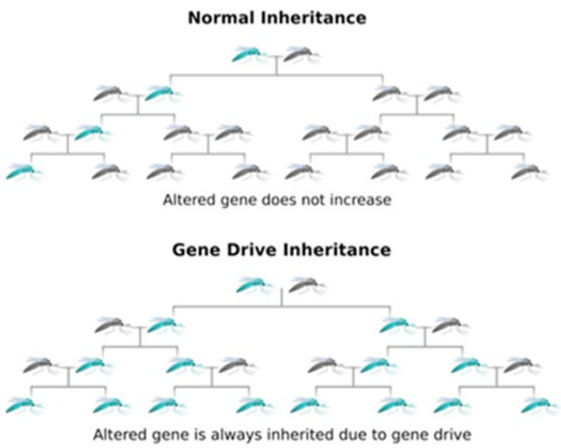
Hoofdstuk 2 geeft een beschrijving van de werking, randvoorwaarden en toepassingen van gene drives. Hoofdstuk 3 gaat in op de beoordeling van de gevolgen voor mens en milieu. Hoofdstuk 4 geeft een kort overzicht van de ontwikkelingen rondom gene drives in de internationale (beleids)context. Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van de gesignaleerde knelpunten en beschrijft het advies van het RIVM. Hoofdstuk 6 ten slotte geeft een beschrijving van een aantal andere aandachtpunten in relatie tot het onderwerp gene drives.

# 2 Gene drive: werking, randvoorwaarden en toepassingen

## 2.1 Gene drive

De ontwikkelingen op het gebied van de moderne biotechnologie volgen elkaar in steeds hoger tempo op en komen steeds sneller tot wasdom. Dit leidt tot nieuwe toepassingen die in sommige gevallen nieuwe vragen met zich meebrengen over risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu. De ontwikkeling van organismen met een gene drive is hier een recent voorbeeld van.

Met een gene drive kan een nieuwe eigenschap blijvend in een gehele populatie van een organisme aangebracht worden. Een gene drive is een genetische eigenschap die zichzelf samen met een nieuwe eigenschap in het DNA van een organisme kopieert. De gene drive zorgt er voor dat de nieuwe eigenschap en de 'kopieer-eigenschap' aan alle nakomelingen wordt doorgegeven. Op hun beurt geven alle nakomelingen deze gene drive ook weer door aan hun nakomelingen. Het gevolg is dat de zo ontstane nieuwe eigenschap met een hogere frequentie aan nakomelingen wordt doorgegeven dan gebruikelijk is bij een 'normale' overerving (zie Figuur 1). Met behulp van een gene drive kan een nieuwe eigenschap zich dus snel in een populatie verspreiden, waardoor een populatie blijvend wordt veranderd.




*Figuur 1: Normale overerving en overerving met gene drive. De ouder met de nieuwe eigenschap is in blauw aangegeven. Bij een 'normale' (Mendeliaanse) overerving van deze eigenschap wordt na elke generatie het percentage nakomelingen met deze eigenschap steeds kleiner. Als de nieuwe eigenschap met een gene drive wordt ingebracht, verspreidt deze eigenschap zich binnen een aantal generaties over de hele populatie. Bron: [3].*

## 2.2 Randvoorwaarden voor efficiënte toepassing

Het werken met een gene drive in een organisme is er op gericht om snel en populatiebreed een effect te kunnen bewerkstelligen. Aan het gebruik van deze techniek voor deze doeleinden zijn een aantal voorwaarden verbonden.

- *Geslachtelijke voortplanting*
  De kracht van de gene drive is het met een verhoogde frequentie doorgeven van een eigenschap aan het nageslacht. Voor dit effect is geslachtelijke voortplanting een voorwaarde. Voor organismen die zich op een andere manier vermenigvuldigen zoals bacteriën en virussen, leidt het aanbrengen van een gene drive niet tot het in een *verhoogde frequentie* doorgeven van de nieuwe eigenschap.
- *Korte generatietijd*
  De inzet van een gene drive is gericht op het snel bewerkstelligen van een verandering in een populatie. Voor organismen met een relatief korte generatietijd (muggen, muizen) leidt de toepassing op populatieniveau relatief snel tot een effect. Hoewel een gene drive ook toegepast kan worden bij organismen met een lange generatietijd is het effect van de gene drive op de hele populatie veel trager, omdat verspreiding in de populatie meer tijd in beslag neemt.
- *Homologe recombinatie*
  De techniek van het inbrengen van een gene drive maakt gebruik van een bepaald intern DNA-reparatiemechanisme in de cel. Dit proces heet homologe recombinatie. Dit proces is niet even efficiënt in alle organismen. Een gene drive lijkt dus alleen maar effectief in organismen waarbij homologe recombinatie efficiënt kan plaatsvinden.

Dit maakt dat er feitelijk maar een aantal organismen voor de hand liggend lijkt voor toepassing van een gene drive, als de techniek ingezet wordt om snel en populatiebreed een effect te bewerkstelligen. In een laboratoriumsetting, waar gene drive in dit stadium van ontwikkeling van de techniek wordt toegepast, gaat het dan om bijvoorbeeld: eukaryote micro-organismen zoals gist, insecten (fruitvliegje, mug), het modelorganisme *Caenorhabditis elegans* (nematode) en zoogdieren die zich snel voortplanten zoals de muis. Tot nu toe zijn er geen voorbeelden van de toepassing van gene drive in planten beschreven.

Overigens moet de stabiele en langdurige overerving van de gene drive over meerdere generaties nog aangetoond worden. Ook een gene drive zal immers aan mutatie onderhevig zijn en kan onwerkzaam worden.

Momenteel wordt er in de Verenigde Staten 'proof-of-principle'-onderzoek gedaan naar gene drives in gist [4] en in *Drosophila* (fruitvliegje) [5]. Ook is zeer recent een malariamug met een gene drive ontwikkeld [6], die zo is aangepast dat de mug de ziekmakende malariaparasiet niet meer kan doorgeven.

## 2.3 Mogelijke toepassingen

Gene drives worden toegepast om een gehele populatie snel te veranderen. Deze verandering kan inhouden dat een eigenschap in een populatie wordt uitgeschakeld, veranderd of wordt toegevoegd. In de wetenschappelijke literatuur wordt een aantal voorbeelden genoemd als mogelijk voorstelbare toepassing [3].

Zo kan het bij het uitschakelen van een eigenschap met een gene drive bijvoorbeeld gaan om een eigenschap die de fitness van een schadelijk organisme verandert. Een voorbeeld is het uitschakelen van een resistentie-gen in een plaaginsect waardoor dat insect (weer) gevoelig wordt voor een natuurlijk toxine (bijv. Bt toxine). Een ander voorbeeld is het verlagen van de fitness van invasieve soorten door het uitschakelen van een of meer essentiële eigenschappen waardoor zij minder overlevingskansen hebben.

Het toevoegen van een nieuwe eigenschap met een gene drive kan bijvoorbeeld toegepast worden om populaties van nuttige insecten resistent te maken tegen pesticiden. Maar er kan ook gedacht worden aan de toepassing van een gene drive voor fundamenteel onderzoek waarbij muizen als diermodel worden gebruikt voor onderzoek naar bijvoorbeeld humane ziekten. Omdat bij een gene drive alle dieren de gewenste testeigenschap meekrijgen (in plaats van slechts een deel), vermindert dit het aantal uiteindelijk benodigde proefdieren.

Naar verwachting zullen op korte termijn organismen met een gene drive voornamelijk worden gebruikt in (fundamenteel) wetenschappelijk onderzoek in het laboratorium. De ontwikkelingen gaan echter snel, zoals blijkt uit het eerder genoemde voorbeeld van de malariamug.

**Voorbeeld 1**
Een voorbeeld van een soort die snel veranderd kan worden met een gene drive is de fruitvlieg. Fruitvliegen kunnen worden gemodificeerd met een gen dat de oogkleur bepaalt. Als deze eigenschap via een gene drive wordt ingebracht in de fruitvlieg en de fruitvliegen in het milieu worden geïntroduceerd, kan deze eigenschap snel worden overgebracht op fruitvliegen die van nature in het ecosysteem voorkomen. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat de hele populatie fruitvliegen wordt voorzien van de nieuwe oogkleur.

**Voorbeeld 2**
Een voorbeeld van het gebruik van een gene drive waarvoor het risico van snelle verspreiding in een populatie niet optreedt, is het gebruik van een gene drive in zoogdiercellen. Deze cellen vermenigvuldigen zich, net zoals bacteriën, zonder geslachtelijke voortplanting. Dit betekent dat een genetische verandering die met een gene drive is ingebracht in zoogdiercellen niet tot een snellere verspreiding leidt.

## 2.4 Huidige situatie in Nederland

Op basis van de vergunningaanvragen zoals die zijn gedaan in Nederland, zijn er geen werkzaamheden bekend met een gene drive in Nederland. Voor sommige deeltoepassingen volstaat onder ingeperkt gebruik een kennisgeving. Het is niet onmogelijk dat op basis van combinatie van die deeltoepassingen een gene drive is geconstrueerd. Dit valt echter buiten het zicht van de vergunningverlenende instantie.

Op dit moment zijn in Nederland voor zowel ingeperkt gebruik als introductie in het milieu geen vergunningaanvragen gedaan waarin gene drive expliciet als toepassing is vermeld. Maar gezien bovenstaande mogelijkheden van het toepassen van een gene drive in fundamenteel

onderzoek is het goed denkbaar dat ook in Nederland binnenkort aanvragen gedaan zullen worden voor toepassing van gene drive onder ingeperkt gebruik.

Toepassing van gene drives in organismen met de bedoeling deze doelbewust in het milieu te brengen, lijkt binnen het Nederlandse onderzoeksveld op dit moment niet te spelen. Dit kan in de toekomst veranderen als bijvoorbeeld de toepassing van een gene drive de overdracht van ziekten door insecten effectief kan tegengaan (denk bijvoorbeeld aan toepassing in teken om verspreiding van de ziekte van Lyme te voorkomen).

## 2.5 Onbedoelde constructie van een gene drive

Een gene drive bestaat uit twee afzonderlijke elementen met elk een eigen functionaliteit, die bij toepassing als gene drive gezamenlijk in het DNA integreren. Echter, deze afzonderlijke elementen zijn ook gangbare hulpmiddelen die veelvuldig worden gebruikt bij o.a. 'genome editing', het aanbrengen van specifieke veranderingen in het DNA van een organisme. Bij 'genome editing' worden beide elementen doorgaans tijdelijk in de cel ingebracht om de genetische verandering te bewerkstelligen. Na het aanbrengen van de verandering verdwijnen deze elementen weer uit de cel. Indien beide elementen op eenzelfde DNA-construct de cel binnengebracht worden, dan bestaat in incidentele gevallen de mogelijkheid dat deze combinatie van elementen onderdeel wordt van het DNA van de gastheer via homologe recombinatie. Als gevolg hiervan bestaat er een kleine kans dat dit leidt tot een gene drive. Dit betekent dat gebruikers van deze genetische elementen zich bewust moeten zijn van de mogelijkheden en mogelijk schadelijke gevolgen van bedoelde of onbedoelde toepassingen van gene drives.

# 3 Beoordeling gevolgen voor mens en milieu

## 3.1 Inleiding

Organismen met een gene drive zijn genetisch gemodificeerde organismen. Het werken met organismen met een gene drive valt daarmee onder het Besluit ggo [7]. Binnen dit Besluit is vastgelegd dat voorafgaand aan elke toepassing van een ggo een risicobeoordeling moet plaatsvinden. Ook hoe deze risicobeoordeling uitgevoerd moet worden is beschreven in het Besluit ggo.

Voor ingeperkt gebruik heeft de risicobeoordeling van ggo's tot doel de juiste inperkingsmaatregelen te bepalen waaronder de werkzaamheden kunnen plaatsvinden. Voor introductie in het milieu is het juist het doel de ggo's in het milieu te introduceren. De milieurisicobeoordeling is er daarom op gericht deze milieu-introductie plaats te laten vinden zonder dat er schadelijk effecten op het milieu optreden.

De onderstaande paragrafen beschrijven allereerst een aantal specifieke aspecten van een organisme met een gene drive die voor een risicobeoordeling relevant zijn (3.2). Daarna volgt een beschrijving van het juridische kader (3.3.), en een nadere analyse van de beoordelingsmethodiek en de geschiktheid van deze methodiek voor de beoordeling van organismen met een gene drive onder ingeperkt gebruik (3.4) en introductie in het milieu (3.5).

## 3.2 Gevolgen voor mens en milieu: overwegingen

Er zijn drie aspecten aan een gene drive die maken dat de mogelijke effecten op mens en milieu van organismen met een gene drive afwijken van die van andere genetisch gemodificeerde organismen in het geval het organisme met een gene drive in het milieu terecht komt.

- *De potentiële omvang van de populatieverandering*
  Een organisme met een gene drive heeft in principe het vermogen de totale populatie aan te passen. Een organisme met een gene drive kan dus effect hebben op populatieniveau. De uiterste consequentie hiervan is de 'vervanging' van een bestaande populatie van een organisme door een 'nieuwe' aangepaste populatie. Zonder gene drive verspreidt een eigenschap zich veel langzamer in een populatie en verdwijnt in veel gevallen zelfs weer uit de populatie.

- *De snelheid van de populatieverandering*
  Voor een organisme met een gene drive geldt dat elke nakomeling per definitie wordt voorzien van deze gene drive eigenschap. De verspreiding van de eigenschap door de populatie is dus sneller dan bij de introductie van een eigenschap die niet aan een gene drive mechanisme is verbonden. Uiteraard hangt de snelheid waarmee een populatie verandert ook af van andere zaken, zoals de generatietijd (hoe korter de tijd, des te sneller de verspreiding) en het aantal organismen met een gene drive dat in een populatie wordt geïntroduceerd.

- *De irreversibiliteit van de populatieverandering*
  Hoewel nog met de nodige onzekerheid omgeven is het waarschijnlijk dat de met een gene drive in de populatie aangebrachte verandering permanent is. Er is geen natuurlijk mechanisme - bijv. natuurlijke selectie - dat de aangebrachte gene drive eigenschap teniet doet. Dit is over het algemeen wel het geval bij ggo's zonder gene drive, waar een eigenschap waarop geen selectie plaatsvindt weer uit een populatie verdwijnt, omdat het organisme er geen voordeel van heeft. Wel worden mogelijkheden onderzocht [3] om het effect van een gene drive teniet te doen door bijvoorbeeld het inzetten van een tweede gene drive. De genetische elementen van de gene drive blijven echter dan in de populatie aanwezig, waardoor stapeling van vreemd (niet-eigen) genetisch materiaal kan plaats vinden.

Een consequentie van bovenstaande is dat alle mogelijke effecten op mens en milieu op het niveau van de hele populatie beschouwd moeten worden. Dit betekent ook dat de gevolgen van een hele populatieverandering op bijv. het ecosysteem in ogenschouw genomen moeten worden.

## 3.3 Juridische kader

De toelating van en het toepassen van genetisch gemodificeerde organismen is in Nederland geregeld in het Besluit ggo [7]. Dit besluit is voor een belangrijk deel gebaseerd op Europese wetgeving. Deze Europese wetgeving bestaat uit twee richtlijnen.

- *Ingeperkt gebruik (IG) - EU Richtlijn 2009/41/EG*
  Richtlijn 2009/41/EG [8] heeft betrekking op het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde *micro*-organismen en is gericht op activiteiten met gg micro-organismen waarbij specifieke '*inperkingsmaatregelen*' worden gebruikt om contact van die micro-organismen met mens en milieu te beperken. In Nederland zijn in het Besluit ggo naast de implementatie van de EU Richtlijn, additionele regels gesteld voor activiteiten met organismen anders dan micro-organismen onder ingeperkt gebruik, zoals voor insecten, dieren en planten.

- *Introductie in het milieu (IM) - EU Richtlijn 2001/18/EG*
  Richtlijn 2001/18/EG [9], die betrekking heeft op doelbewuste introductie in het milieu, is van toepassing op alle genetisch gemodificeerde organismen. Ook deze EU richtlijn is geïmplementeerd in het Besluit ggo.

Voor zowel IG als IM is de definitie van een ggo vastgelegd in het Besluit ggo onder artikel 1.1. Organismen met een gene drive voldoen aan deze definitie en vallen daarmee dus onder de verplichtingen van het besluit.

| |
|---|
| Kortgezegd geeft de wettekst aan dat:<br>een genetisch gemodificeerd organisme een organisme is waarvan het genetisch materiaal is veranderd op een wijze die van nature niet mogelijk is. Als deze verandering heeft plaatsgevonden met behulp van recombinant-nucleïnezuurtechnieken wordt het organisme in ieder |

geval aangemerkt als genetisch gemodificeerd. Een organisme met een gene drive voldoet aan deze omschrijving.

Het besluit regelt o.a. dat voor alle activiteiten met ggo's een vergunning - of in sommige gevallen onder IG een kennisgeving - noodzakelijk is. Onderdeel van de procedure voor een vergunning-aanvraag of kennisgeving is dat er een risicobeoordeling noodzakelijk is om te kunnen beoordelen welke risico’s er zijn voor mens en milieu en zo nodig maatregelen te kunnen bepalen om die risico’s te voorkomen of te beperken. De risicobeoordeling wordt verschillend toegepast voor toepassingen onder IG en IM. De reden hiervoor is, zoals eerder aangegeven, dat onder IG het uitgangspunt is dat het ggo in een ingeperkte omgeving blijft, terwijl IM een doelbewuste introductie in het milieu beoogt.

## 3.4 Risicobeoordeling ingeperkt gebruik (IG)

Bij IG-toepassingen wordt beoordeeld of de inperkingsmaatregelen voor de betreffende activiteit met een ggo afdoende zijn om het contact met mens en milieu zoveel mogelijk te voorkomen zodat risico’s daarvan hooguit verwaarloosbaar klein zijn. In het gros van de gevallen betreft het IG activiteiten met micro-organismen, waarvoor de regels en beoordelingssystematiek zijn vastgelegd in EU richtlijn 2009/41/EG. Voor andere organismen dan micro-organismen, bijv. insecten, planten of proefdieren zoals muizen, geldt die richtlijn niet en zijn in Nederland afzonderlijke nationale voorschriften opgenomen in het Besluit ggo.

De huidige regelgeving staat een beoordeling toe van alle aspecten die betrekking hebben op de risico’s voor mens en milieu. In de praktijk wordt die beoordeling echter beperkt ingevuld voor IG, en worden de risico’s vooral beoordeeld op basis van de pathogeniteit van het ggo voor mens, dier en plant.

Voor organismen met een gene drive waarmee onder IG activiteiten worden verricht, constateert het RIVM het volgende:

- De huidige regelgeving biedt voldoende aanknopingspunten om tot een adequate invulling van een risicobeoordelingsmethodiek te komen.
- De risicobeoordelingsmethodiek zoals vastgelegd in Europese regelgeving is voor IG gericht op micro-organismen, en ingericht op basis van een indeling in pathogeniteitsklassen. Deze indeling is niet goed bruikbaar voor de beoordeling van de gevolgen van activiteiten met organismen met een gene drive. Deze organismen hoeven namelijk niet pathogeen te zijn, maar bezitten een nieuwe eigenschap met een hoge verspreidingskans, waardoor de gevolgen van het vrijkomen van dat organisme in het milieu anders moeten worden beoordeeld dan aan de hand van de pathogeniteit.
- Voor andere organismen dan micro-organismen is een nationale methodiek beschikbaar voor risicobeoordeling en classificatie van werkzaamheden onder IG. De classificatie van de werkzaamheden in verschillende inperkingsregimes is echter niet toegesneden op activiteiten met een gene drive,

omdat de classificatie– op basis van de EU regelgeving - voornamelijk gericht is op pathogeniteit.

**Conclusie:**
De richtlijn en het huidige wettelijk kader bieden voldoende aanknopingspunten om een risicobeoordeling te kunnen doen voor organismen met een gene drive. De huidige gehanteerde classificatie van werkzaamheden met ggo's is echter niet ingericht op organismen met een gene drive.

## 3.5 Milieurisicobeoordeling introductie in het milieu (IM)

Bij IM wordt beoordeeld of het risico van het ggo voor het milieu verwaarloosbaar klein is. Iedere doelbewuste introductie in het milieu van een ggo is vergunningplichtig waarbij er altijd vooraf een milieurisicobeoordeling wordt gedaan. De beoordelingskaders en beoordelingswijze zijn vastgelegd in EU richtlijn 2001/18/EG die geïmplementeerd is in het Besluit ggo.

De introductie in het milieu van ggo's verloopt via het 'stap-voor-stap principe'. Dit betekent dat mens en milieu, na een milieurisicobeoordeling, stapsgewijs meer aan het ggo worden blootgesteld als uit de voorafgaande stap blijkt dat dit alleen verwaarloosbare risico’s kan opleveren. Tijdens elke stap worden de gegevens verzameld die nodig zijn voor de beoordeling van het milieurisico ten behoeve van een volgende stap.

Voor organismen met een gene drive is stapsgewijze introductie in het milieu gecompliceerder vanwege het risico op populatiebrede verspreiding. Alternatieve benaderingen zijn hier echter mogelijk, door bijvoorbeeld het organisme te onderzoeken in een omgeving waar geen natuurlijke verwanten aanwezig zijn. Ook het onderzoeken van de milieueffecten van de gewenste eigenschap in afwezigheid van het 'kopieer-element' van de gene drive is mogelijk een optie.

Voor organismen met een gene drive die in het milieu worden geïntroduceerd constateert het RIVM het volgende:

- De huidige regelgeving biedt een methodiek om een geval-tot-geval beoordeling van mogelijke risico’s voor mens en milieu te maken van alle ggo’s, dus ook voor organismen met een gene drive. De huidige regelgeving biedt daarmee voldoende aanknopingspunten om tot een adequate milieurisicobeoordeling te komen.
- In de milieurisicobeoordeling van de organismen die tot nu toe in het milieu zijn geïntroduceerd, was er geen sprake van irreversibele veranderingen op het niveau van een hele populatie. Om tot een adequate milieurisicobeoordeling van organismen met een gene drive te komen zijn daarom - afhankelijke van de toepassing - additionele kennis en gegevens nodig om veranderingen op populatieniveau te kunnen beoordelen.
- Het stap-voor-stap principe, waarbij de milieu-introductie van het ggo stapsgewijs plaatsvindt, is als generiek principe waarschijnlijk nog steeds hanteerbaar maar vergt voor

organismen met een gene drive een andere invulling die rekening houdt met specifieke milieugevolgen van een gene drive.

**Conclusie:**
Het huidige wettelijke kader biedt voldoende aanknopingspunten om tot een adequate invulling en toepassing van de milieurisicobeoordelingsmethodiek te komen. De huidige methodiek voor de milieurisicobeoordeling voor introductie in het milieu is ook voor organismen met een gene drive geschikt. Echter, voor een adequate beoordeling van de mogelijke milieurisico's zijn additionele kennis en gegevens nodig o.a. gericht op de effecten op populatieniveau. De huidige invulling van het stap-voor-stap principe moet anders worden ingevuld in het kader van organismen met een gene drive.

# 4 Internationale agendering

## 4.1 Inventarisatie internationale agendering

Sinds de zomer van 2015 is er internationaal een sterk toegenomen wetenschappelijke belangstelling voor het onderwerp gene drives en de hieraan verbonden zorgen. Maar de aandacht voor het onderwerp is ook groeiende bij de opiniërende pers en het beleid. Uit informele contacten van het RIVM met experts in binnen en buitenland bleek dat deze experts zich bewust zijn van de problematiek en dat het onderwerp op wetenschappelijk en beleidsniveau wordt opgepakt.

### *4.1.1 NAS workshops*

De National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NAS) in de Verenigde Staten heeft een serie van zeven bijeenkomsten georganiseerd over gene drives [10]. Deze bijeenkomsten moeten leiden tot een rapport over de wetenschap, ethiek en governance van gene drive onderzoek.

Tijdens een workshop op 1 november jl. in Washington in de Verenigde Staten werd duidelijk dat er nog veel onduidelijkheid bestaat over gene drives, zowel wetenschappelijk als beleidsmatig. In een kort nieuwbericht over de uitkomsten van deze workshop werd onder andere geschreven dat er nog maar weinig of geen organismen zo goed gekarakteriseerd zijn dat men de ecologische effecten van het veranderen of verdwijnen van een populatie als gevolg van een gene drive kan voorspellen. Daarnaast is er nog geen effectieve veilige strategie ontwikkeld om de verspreiding van een gene drive te stoppen. Ook werd er benoemd dat het nuttig zou zijn als er internationaal afgestemde afspraken komen over hoe om te gaan met gene drives, omdat organismen met gene drives in het milieu grensoverschrijdend kunnen zijn.

### *4.1.2 Eerste inventarisatieronde bij EU-experts*

Het RIVM heeft door middel van informele contacten bij Europese experts op het gebied van milieuveiligheid van ggo's nagevraagd of ze informatie hebben over het gebruik van gene drives in hun land en of, en zo ja hoe, het gebruik van gene drives in hun land geregeld is. Experts uit acht lidstaten hebben gereageerd.

Uit deze inventarisatieronde bleek dat niet alle experts weten of er onderzoek gedaan wordt naar gene drives in hun land. Eén expert gaf aan dat er onder ingeperkt gebruik onderzoek wordt gedaan naar gene drives in gisten, fruitvliegjes en muggen. Een andere expert had vermoedens dat er gewerkt wordt met gene drives en weer andere experts hadden nog geen aanvragen ontvangen of hadden geen indicaties dat er al gewerkt wordt met gene drives.

Experts uit verschillende lidstaten gaven aan dat de eerste werkzaamheden met gene drives onder de regelgeving voor ingeperkt gebruik te verwachten zijn. Meerdere experts gaven hierbij wel aan dat het nog niet duidelijk was onder welke inperkende maatregelen

organismen met een gene drive gehanteerd zouden moeten worden, maar dat een geval-tot-geval benadering op dit moment het meest geschikt geacht wordt om tot een gepaste inschaling te komen.

Een van experts benoemde het feit dat het werken met organismen met gene drives mogelijk niet opgemerkt is, omdat deelelementen zijn gemeld met een kennisgeving maar er geen inzicht is in de uiteindelijke toepassing.

Discussies over potentieel schadelijke milieueffecten van een (doelbewuste of onopzettelijke) introductie in het milieu van een organisme met een gene drive zijn in de andere EU lidstaten nog niet gestart of zijn in de opstartfase. Navraag over de belangrijkste geïdentificeerde mogelijke risico's en onzekerheden van een introductie in het milieu gaf een vergelijkbaar beeld als hetgeen in deze signalering is benoemd. Naast de potentiële risico's die vergelijkbaar zijn met de 'huidige generatie ggo's' werd met name benoemd dat de snel verspreidende, permanente (onomkeerbare) veranderingen van gehele populaties, zelfs wanneer de ingebrachte eigenschap geen selectief voordeel met zich meebrengt, de belangrijkste aspecten zijn die een gene drive anders maken.

Alle geraadpleegde experts erkennen het potentieel grensoverschrijdende karakter van organismen met gene drives en de mogelijke effecten op mens en milieu. Evenals Nederland, hebben zij behoefte aan een Europese en internationale discussie over dit onderwerp en een internationaal afgestemde aanpak.

# 5 Signalering en advies

## 5.1 Signalering

### *5.1.1 Signalering op hoofdlijnen*

Het vroegtijdig signaleren van nieuwe risico's is een van de uitgangspunten van het afwegingskader in het veiligheids- en risicobeleid [11]. Met deze signalering wordt hieraan invulling gegeven en een eerste stap gezet.

De ontwikkelingen op het gebied van de moderne biotechnologie volgen elkaar in steeds hoger tempo op en komen steeds sneller tot wasdom. De ontwikkeling van organismen met een gene drive is hier een voorbeeld van.

Een organisme met een gene drive is een genetisch gemodificeerd organisme. Een gene drive is een genetische eigenschap die een bestaande eigenschap in een populatie kan uitschakelen, veranderen of een nieuwe eigenschap kan toevoegen aan het DNA van een organisme. Deze eigenschap verspreidt zich snel en irreversibel in een hele populatie van een organisme.

Uit een analyse van de wijze waarop de huidige risicobeoordeling plaatsvindt, blijkt dat in relatie tot organismen met een gene drive er twee redenen zijn tot zorg:

- De combinatie van de onderliggende eigenschappen van de gene drive, - *snel, irreversibel* en *populatiebreed* - maakt dat de mogelijke effecten van de gene drive op mens en milieu niet of in onvoldoende mate beoordeeld kunnen worden binnen de nu gehanteerde methoden voor risicobeoordeling voor ggo's.
- In incidentele gevallen kan het niet doordacht toepassen van bepaalde genetische componenten leiden tot het samenstellen van een gene drive, en daarmee potentieel leiden tot onvoorziene en ongewenste gevolgen voor mens en milieu.

Gezien de potentiele omvang en daarmee de mogelijke ernst van de gevolgen voor mens en milieu adviseert het RIVM om voor ingeperkt gebruik alle toepassingen van gene drive expliciet onder de vergunningplicht van het Besluit ggo te brengen.

Voor zowel IG als IM geldt dat de toepassingen van gene drive alleen vergund kunnen worden als a) voldoende gegevens beschikbaar zijn om het risico te beoordelen en b) de risicobeoordeling op basis van de huidige beschikbare methodiek en kennis uitkomt op een verwaarloosbaar klein risico.

Op basis van voortschrijdende kennis en inzicht kan tot gepaste invulling van de beoordelingsmethodiek en bijbehorende categorieën van inperking gekomen worden die specifiek zijn toegesneden op organismen met een gene drive.

### 5.1.2 *Signalering in detail*

Het RIVM heeft onderzocht of de huidige wijze van beoordeling van de risico's van ggo's voor mens en milieu geschikt is voor organismen met een gene drive. Het RIVM concludeert dat:

- het Besluit ggo en de onderliggende EU richtlijnen voor ingeperkt gebruik (EU Richtlijn 2009/41/EG) en voor introductie in het milieu (EU Richtlijn 2001/18/EG) van genetisch gemodificeerde organismen van toepassing zijn en een voldoende basis bieden voor de beoordeling van de risico's voor mens en milieu voor organismen met een gene drive;
- de methodiek voor risicobeoordeling of de wijze waarop deze wordt toegepast niet in alle gevallen voldoende is om voor een organisme met een gene drive een adequate beoordeling van het risico voor mens en milieu te maken;
- de oorzaak waarom op basis van de huidige risicobeoordelingsmethodiek niet in alle gevallen een uitspraak kan worden gedaan over het risico voor mens en milieu verschilt voor ingeperkt gebruik (IG) en introductie in het milieu (IM), waarbij:
  - voor IG de reden in belangrijke mate gelegen is in het feit dat de beoordelingsmethodiek gebruik maakt van een indeling in risicocategorieën op basis van pathogeniteitklassen, die niet aansluit bij het te beoordelen effect van een organisme met een gene drive; en
  - voor IM de oorzaak in belangrijke mate gelegen is in de afwezigheid van de juiste kennis en gegevens die nodig zijn om effecten op populatieniveau te beoordelen
- de genetische elementen benodigd voor het construeren van een gene drive al veelvuldig voor 'genome editing' activiteiten worden toegepast. Indien deze elementen op eenzelfde DNA-construct de cel binnengebracht worden, dan bestaat in incidentele gevallen de mogelijkheid dat deze combinatie van elementen onderdeel wordt van het DNA en een gene drive kunnen bewerkstelligen.
- voor activiteiten met ggo's in Nederland een vergunningplicht geldt of voor de laagste risicocategorieën onder ingeperkt gebruik een kennisgevingsplicht. In het laatste geval hoeven niet alle activiteiten gemeld te worden. Hierdoor is het mogelijk dat er handelingen met organismen met een gene drive worden verricht onder bestaande kennisgevingen op het laagste niveau, zonder dat het duidelijk is of dat voor deze gene drive toepassingen het juiste veiligheidsniveau is en zonder dat dit zichtbaar is voor de vergunningverlenende instantie.

## 5.2 Advies

Op basis van bovenstaande signaleringen komt het RIVM daarom tot het volgende advies:

Het is essentieel dat onderzoekers zich bewust zijn van de mogelijke risico's en gevolgen van het werken met organismen met een gene drive. Ook is het belangrijk om overzicht te behouden van de huidige ontwikkelingen en mogelijke toepassingen van organismen met een gene drive in Nederland. Het RIVM adviseert het Ministerie van I&M daarom om:

- *alle* toepassingen van gene drive expliciet onder een vergunningplicht te brengen met als doel om
  - milieurisico's van alle werkzaamheden met organismen met een gene drive te beoordelen en per geval te bepalen of een vergunning kan worden verleend;
  - op basis van de vergunningaanvragen de risicobeoordeling met betrekking tot de aspecten die bij een gene drive van belang zijn verder te ontwikkelen en te komen tot inperkingsregimes die zijn toegesneden op gene drives;
  - blijvend en gedetailleerd zicht te houden op de ontwikkeling van en toepassing van organismen met een gene drive.
- Ter voorkoming van het onbedoeld samenstellen van een gene drive in het Besluit ggo voorwaarden vast te leggen voor de toepassing van specifieke genetische elementen met als doel het uitsluiten van het onbedoeld maken van constructen met een gene drive.

## 5.3 Aanbevelingen

### *5.3.1 Onderzoeksaanbevelingen*

Voor zowel IG als IM zijn er kennislacunes die ingevuld moeten worden om de methodiek en de toepassing hiervan voor de beoordeling van de milieurisico's geschikt te maken voor organismen met een gene drive. Op hoofdlijnen gaat het hierbij om de volgende onderzoeksrichtingen:

Vanuit het perspectief van IG gaat het hierbij o.a. om

- welke wetenschappelijke afwegingen een rol spelen bij de inrichting van een beoordelingsmethodiek voor organismen met een gene drive;
- welke inperkingsmaatregelen zijn geschikt en effectief voor organismen met een gene drive en op welke wijze kan dat worden vastgesteld;
- welke additionele gegevens en kennis zijn noodzakelijk om een adequate risicobeoordeling uit te voeren en beheersaanpak op te stellen;
- in welke mate dit type kennis al voorhanden is of juist verder ontwikkeld moet worden;
- het verder specificeren van de kans dat onbedoeld een gene drive kan worden gecreëerd en wanneer dit tot een risico kan leiden.

Vanuit het perspectief van IM gaat het hierbij o.a. om

- welke extra kennis en extra gegevens noodzakelijk zijn om een adequate milieurisicobeoordeling mogelijk te maken;
- in welke mate dit type kennis reeds voorhanden is of juist verder ontwikkeld moet worden;
- hoe het stap-voor-stap principe zo kan worden ingevuld dat het toepasbaar is voor organismen met een gene drive.

### *5.3.2 Overige aanbevelingen*

Het RIVM benadrukt de noodzaak tot internationale agendering en internationale afstemming op het onderwerp van gene drives. De basis van de regelgeving ligt in Europa, agendering en overleg op EU niveau is dus essentieel om tot nadere invulling en kennisopbouw te komen. Dit

geldt zowel voor de invulling van de risicobeoordeling voor ingeperkt gebruik als voor introductie in het milieu.

Verder ziet het RIVM een noodzaak om op korte termijn (potentiële) vergunningaanvragers te informeren over de mogelijkheden en mogelijke schadelijke gevolgen van toepassingen van gene drives, beheersing onder de aandacht te brengen, hen te wijzen op de noodzaak om onbedoelde gene drives te voorkomen en bedoelde gene drives alleen toe te passen indien de veiligheid kan worden gewaarborgd.

# 6 Overige aandachtspunten

**Maatschappelijke discussie**
In de bijdrage die begin augustus in Science [1] gepubliceerd werd, riepen de wetenschappers niet alleen op tot uniforme veiligheidsmaatregelen, maar ook tot een publieke discussie over de wenselijkheid van het gebruik van gene drives. Zij onderstreepten dat de potentie van een gene drive om op een snelle en efficiënte manier een bepaalde eigenschap irreversibel binnen een gehele populatie te kunnen verspreiden ook ethische vraagstukken met zich mee brengt.

Zo gaven zij aan dat diverse toepassingen van een gene drive, bijvoorbeeld het uitroeien van muggen die malaria overdragen, vragen zullen oproepen over de maatschappelijke wenselijkheid van een dergelijke toepassing van gene drives. Maar ook mogelijk misbruik door kwaadwillenden (zie hieronder) en ecologische implicaties kunnen onderdeel zijn van een bredere discussie.

**Andere wetgeving**
Naast het Besluit ggo bestaat ook andere wetgeving die van toepassing is voor genetisch gemodificeerde organismen. Of deze wetgeving ook toegesneden is op de omgang en beheersing van organismen met een gene drive moet nader uitgezocht worden. In ieder geval gaat het hier om de vervoerswetgeving waarin ook het vervoer van ggo's is geregeld, en de specifieke regels voor opslag en vernietiging van ggo's.

**Kwaadwillend gebruik**
Een gene drive kan ook door kwaadwillenden gebruikt worden om een genproduct met een schadelijk effect snel in een populatie te doen verspreiden. Het voorbeeld dat in de literatuur genoemd wordt, is het inbrengen van een toxine in een bij mensen bloedzuigend insect, dat na een steek overgedragen wordt en bloedvergiftiging veroorzaakt. Het is belangrijk ook dit aspect een plaats te geven bij discussies over gene drives.

**Do-It-Yourself (DIY)-biology**
Met behulp van de genetische elementen CRISPR en Cas9 is het relatief eenvoudig om gericht een genetische modificatie aan te brengen. Deze elementen worden dan ook in kits aangeboden aan de DIY-biology gemeenschap [12]. Aangezien een gene drive onder andere gemaakt kan worden met behulp van deze CRISPR-Cas9 elementen, is er zorg over de toepassing van deze elementen bij onoordeelkundig gebruik.

Bovenstaande aandachtspunten kunnen worden betrokken bij volgende stappen in het beleidstraject passend bij het bewust omgaan met veiligheid [11]. Daarbij kan worden nagegaan hoe veiligheid en innovatie elkaar kunnen versterken.

# 7 Referenties


1. Akbari, O.S., et al., *BIOSAFETY. Safeguarding gene drive experiments in the laboratory.* Science, 2015. **349**(6251): p. 927-9.
2. Lunshof, J., *Regulate gene editing in wild animals.* Nature, 2015. **521**(7551): p. 127.
3. Esvelt, K.M., et al., *Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations.* Elife, 2014: p. e03401.
4. DiCarlo, J.E., et al., *Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast.* Nat Biotechnol, 2015.
5. Gantz, V.M. and E. Bier, *Genome editing. The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations.* Science, 2015. **348**(6233): p. 442-4.
6. Gantz, V.M., et al., *Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito Anopheles stephensi.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2015.
7. http://wetten.overheid.nl/zoeken_op/regeling_type_wetten+AMVB+ministeries/titel_bevat_besluit+genetisch+gemodificeerde+organismen+milieubeheer+2013, *Besluit ggo.*
8. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=uriserv:sa0015, *Richtlijn 2009/41/EG voor het ingeperkt gebruik van genetisch gemodifceerde micro-organismen.*
9. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=CELEX:32001L0018, *Richtlijn 2001/18/EG voor de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu.*
10. http://www8.nationalacademies.org/cp/projectview.aspx?key=49717, *Gene Drive Research in Non-Human Organisms: Recommendations for Responsible Conduct* The National Academies of Sciences, Engineering, Medicines.
11. IenM, M.v., *Beleidsnota Bewust omgaan met veiligheid: Rode draden.* 2014 52p. Den Haag.
12. Ledford, H., *Biohackers gear up for genome editing.* Nature, 2015. **524**(7566): p. 398-9.

**RIVM**
*De zorg voor morgen* begint vandaag